AUS DER ALLGEMEINEN POLIKLINIK BASEL

HYPERGLYKAMIE UND GLYKOSURIE NACH INTRAVENÖSEN TRAUBENZUCKERINJEKTIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

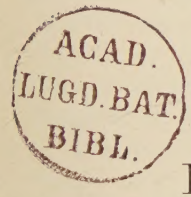
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL



VORGELEGT

VON

HANS CHRISTOFFEL

AUS BASEL

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1914

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor F. Egger.

(Erscheint in Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Band III, Heft 2, 1914.)

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Die Anschauungen über die Pathogenese des Diabetes mellitus sind immer noch geteilt; während Naunyn, Minkowski, Lépine u. a. die Ansicht vertreten, daß es sich beim Diabetes um eine verminderte Oxydationsfähigkeit des Zuckers handle, behaupten von Noorden, Kraus u. a., daß die Hauptursache des Diabetes in einer vermehrten Zuckerbildung im Organismus bestehe. Ist letztere Ansicht richtig, so dürfte man erwarten, daß bei wiederholten intravenösen Zuckerinjektionen unter geeigneten Bedingungen schließlich ein Diabetes zu erzeugen möglich sei. Ein negatives Resultat würde gegen die Anschauung der vermehrten Zuckerbildung entschieden sprechen; ein positives ließe sich allerdings auch mit der Hypothese der verminderten Oxydationsfähigkeit in Einklang bringen.

Die folgenden Untersuchungen bezweckten ursprünglich, die Richtigkeit der Theorie der vermehrten Zuckerbildung beim Diabetes experimentell zu prüfen. Die Wirkung intravenöser Zuckerinjektionen auf Blut und Harn ist von relativ wenigen Autoren systematisch untersucht worden. Arrous[1]) fand, daß bei Kaninchen bis 17 g Dextrose pro Kilogramm in 25% Lösung zugeführt werden konnten, ohne irgendwelche Vergiftungssymptome zu erzeugen. Demnach dürfte die Dextrose im Körper sozusagen keine Toxizität entfalten. Dieses Resultat von Arrous ist vielleicht für die Klinik des Diabetes von Bedeutung. Bekanntlich wird beim Diabetes die Hyperglykämie als ein stark schädigender Zustand angesehen. Eine Bestätigung der Resultate von Arrous gibt z. B. Süßenguth[2]); in seinen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen zeigte sich, daß Tiere, die tage- und wochenlang $^1/_2$ bis 1% ihres Körpergewichts an Traubenzucker subcutan bekamen, davon zunehmend größere Mengen im Körper zurückbehielten, ohne Vergiftungssymptome zu zeigen.

Das Verhalten des Blutes bei intravenösen Zuckerinjektionen, der Zusammenhang zwischen Blutzuckergehalt und Harnzucker ist besonders von Lépine[3]) untersucht worden. Ein fester Zusammenhang zwischen Glykämie und Glykosurie trat in seinen Versuchen nicht deutlich zutage. Die Menge des ausgeschiedenen Zuckers war variabel; in der Regel nahm mit der Menge des injizierten Zuckers die im Organismus verbleibende zu, steigerte sich aber auch die Glykosurie. Der injizierte Zucker verschwand auffallend rasch aus dem Blute und wurde in anderen Körpergeweben aufgenommen. Bis vor wenigen Jahren waren für eine Blutzuckerbestimmung ca. 50 ccm Blut nötig. Schon Cl. Bernard[4]) hat aber nachgewiesen, daß durch einen solchen Aderlaß nicht nur bei kleineren Tieren, wie Kaninchen, sondern auch bei großen, Hunden, eine Hyperglykämie erzeugt wird. Die Angaben älterer Autoren über Blutzuckerwerte haben außer dieser Aderlaßhyperglykämie eine Anzahl von Fehlerquellen, welche die Gültigkeit der Versuche wesentlich herabsetzen (Zuckerbestimmungsmethode, Narkose usw.). Auch den Resultaten neuerer Untersuchungen haften zum Teil diese Mängel an[5]).

Erst vor einem Jahre wurde von Bang[6]) die Lehre vom Blutzucker wesentlich erweitert und ihre Bedeutung für die Erkenntnis der Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels aufs neue betont. Es gelang ihm, eine Methode auszuarbeiten, welche den Zucker in wenigen Tropfen Blutes zu bestimmen erlaubt.

Sonderbarerweise finden wir die Bedeutung wiederholter intravenöser Zuckerinjektionen gerade für den Kohlehydratstoffwechsel nur bei Lépine[7]) gestreift. Doch scheint es, daß das Studium der Wirkung fortgesetzter Injektionen für die Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels fruchtbar sein müßte. Aus diesen Gründen wurde die vorliegende Arbeit unternommen.

Zur Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten mir ausschließlich Kaninchen. Ein Grund, warum ich diese wählte, lag darin, daß ihre physiologischen Blutzuckerwerte relativ wenig schwanken[8]); ferner zeigen Kaninchen, im Gegensatz zu Hund und Katze, keinen sog. Fesselungsdiabetes[9]). Ich war bestrebt, eine Reihe Versuche beim gleichen Tiere auszuführen, und gelangte so bei einem Kaninchen auf 3, bei einem anderen auf 7 Injektionen.

Für die Methodik der Blutzuckerbestimmungen hielt ich mich an die Vorschriften von Bang mit folgenden Modifikationen: 1. Statt auf die Torsionswage brachte ich die mit Blut getränkten Löschpapierstückchen in geschlossenen Wägegläschen auf eine gewöhnliche analytische Wage. Das etwas langsamere Wägen spielt keine Rolle. Ich fand einmal noch nach 2 Stunden keine Gewichtsabnahme gegenüber der ersten, sofort an die Blutentnahme angeschlossenen Wägung. 2. Der Verschluß der Kochkölbchen geschah mit Vorteil mittels Operationsklemmen; besondere Apparate, wie sie Bang beschreibt, werden dadurch un-

nötig. In seiner „Methodik der Zuckerbestimmung II“[10]) korrigiert Bang eine erst angegebene $\frac{n}{100}$ Jodtitrationslösung. Einige Kontrollversuche zwischen den beiden Lösungen haben mir keinen wesentlichen Unterschied ergeben.

Alle meine Blutzuckerwerte, ausgedrückt in Prozenten, sind das Resultat gut übereinstimmender Doppelanalysen. Nach Bang ist eine exakte Bestimmung des Zuckers bis auf 0,01—0,02 mg zu erreichen. Das mittlere Gewicht der zur Bestimmung genommenen Blutmenge ist 100 mg, der mittlere Normalwert für den Blutzucker darin = 0,1 mg beim Kaninchen. In denjenigen Fällen, wo die Differenz der Doppelbestimmungen mehr als 0,02 mg = 20% des Normalwertes betrug, sind die beiden Zahlen angegeben.

Den Urin untersuchte ich in ca. 12stündigen Perioden; vor jedem Versuche stellte ich fest, daß er eiweiß- und zuckerfrei war; ich bestimmte Menge und Reaktion (letztere mit Ausnahme von Versuch XII alkalisch oder neutral), verdünnte einen Teil, filtrierte ihn durch Kieselgur und prüfte auf Eiweiß und Zucker. Die Eiweißproben waren stets negativ. Wo die Almen-Nylandersche Reaktion positiv ausfiel, wurde mittels Polarimeter der Zucker bestimmt. In fast sämtlichen Harnen wurde mittels der Naphthoresorcinreaktion auf Glykuronsäure geprüft; wo nichts anderes bemerkt, ist Naphthoresorcinprobe positiv; sie wurde nicht angestellt in Versuch I und II. In einem Falle bestimmte ich den Aminostickstoff im Harne mittels Formoltitration.

Vor jedem Versuch, meist unmittelbar vor Beginn, entnahm ich aus einem Ohr eine Blutprobe. Die Injektion ging am bequemsten in einer oberflächlichen Halsvene vor sich. Das Tier wurde ohne Narkose am Operationsbrett auf den Rücken gefesselt, am depilierten Hals mit möglichst kleinem Schnitt eine Vene freigelegt, in diese eine Spritzennadel eingeführt von der Größe, wie sie zu Probepunktionen benutzt wird. Die Nadel war durch Schlauch mit einer gewöhnlichen Glasbürette verbunden. War die Injektion richtig im Gange, was meist sofort geschah, so fixierte ich die Nadel durch Wattebausch und darüber gespannte Schnur in der Kiefergrube und hatte somit nur noch das Einfließen von Zeit zu Zeit durch Quetschhahn zu regulieren und die Bürette nachzufüllen. Die wässerige Dextroselösung, mit Ausnahme von Versuch XII und XIII 10%, dort 20%, wurde mit einer Temperatur von 30—40° in möglichst gleichmäßigem Strome intravenös meist so eingeführt, daß das Tier pro Minute 1 ccm = 100 mg Dextroselösung erhielt. Die Halswunde wurde gejodet und anfänglich mit einem Schutzverband versehen (nie Naht). Blutverlust und Eiterung findet bei dieser Art des Vorgehens nicht statt. Ich konnte so die gleiche Vene mehrere Male benutzen. Diese Methode bewährte sich bei meinen langdauernden Versuchen viel besser als die Injektion in die Ohrvenen. Die ersten Blutentnahmen machte ich meist 5—10 Min. nach beendigter Injektion sowie nach $^1/_2$ Stunde; hierauf untersuchte ich im Laufe der nächsten Stunden und an den folgenden Tagen, bis ich glaubte sicher zu sein, keine hyperglykämischen Werte mehr zu erhalten. In den ersten acht sowie im vierzehnten Versuche erhielten die Kaninchen ihr gewöhnliches, gemischtes Futter (Grünfutter, Kleie, Brot, Hafer), in Versuch IX bis XIII nur Grünfutter. Die Zeiten sind von beendigter Injektion an gegeben.

Versuch I.

4. VII. 1913. Kaninchen A. 1270 g. In 5′ 26 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 2,04 g D. pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,10%
10′ nach „	0,32 { 0,288 / 0,357

	Blutzuckergehalt
45′ nach Injektion	0,26 { 0,238% 0,278
5 Std. 15′ nach Injektion	0,179
48 „ „ „	0,081

Während 36 Std. im Harn kein Zucker.

Versuch II.

7. VII. 1913. Kaninchen B. 1350 g. In 40′ 14 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 1 g D. pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,063%
20′ nach „	0,28 { 0,333 0,225
26 Std. „ „	0,085

Während 2 Tagen im Harn kein Zucker.

Versuch III.

10. VII. 1913. Beginn 7^{10} morgens. Kaninchen C. 1020 g. In 20′ 10 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 0,98 g pro kg.

Die bei diesem Tiere erhaltenen Resultate weichen zum Teil von denjenigen der anderen Versuche ab. Die Ursache scheint in einer Lebererkrankung zu liegen. Siehe Versuch V.

	Blutzuckergehalt	
Vor der Injektion	0,063%	
5′ nach Injektion	0,167	keine Doppelbestimmung
10′ „ „	0,185	
23′ „ „	0,106	
$3^3/_4$ Std. nach Injektion	0,105	
$4^3/_4$ „ „ „	0,117	
24 „ „ „	0,127	
36 „ „ „	0,085	
53 „ „ „	0,061	

Während $1^1/_2$ Tagen im Harn kein Zucker.

Versuch IV.

14. VII. 1913. Beginn 4^{32} abends. Kaninchen C. 1010 g. In 40′ 20 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 2 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,071 { 0,084 % 0,057
5′ nach Injektion	0,241
30′ „ „	0,207
$2^1/_2$ Std. nach Injektion	0,086
16 „ „ „	0,147 { 0,120 0,174
24 „ „ „	0,119
40 „ „ „	0,128

Im Harn in 16 Std. 0,17 g D. = 8,5% der injizierten Menge.

Versuch V.

16. VII. 1913. Beginn 9^{55} vormittags. Kaninchen C. 1010 g. In 30′ 30 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 3 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,128 %
3′ nach „	0,181 keine Doppelbestimmung
30′ „ „	0,204
$4^1/_4$ Std. nach Injektion	0,118 { 0,137 / 0,99
12 „ „ „	0,147
24 „ „ „	0,114

Harn in den ersten 48 Stunden zuckerfrei. Dann bis zu dem nach etwa 55 Std. erfolgten, unvermuteten Exitus 2,68 g D. = 89% der injizierten Menge.

Autopsie ergab diffuse Eiterung der Leber. Empyem der Gallenblase. Auf der Oberfläche der Leber einige fibrös verdickte Streifen, anscheinend Gallengänge. Coccidien. Kein Ascites, kein Ikterus.

Versuch VI.

11. VII. 1913. Beginn 5^{04} abends. Kaninchen D. 1620 g. In 20′ 20 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 1,2 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,067 %
5′ nach „	0,22
36′ „ „	0,106
$1^3/_4$ Std. nach Injektion	0,064
$18^3/_4$ „ „ „	0,071
26 „ „ „	0,089

Harn: in den ersten 16 Std. 0,82 g D. = 41% der injizierten Menge.

Versuch VII.

14. VII. 1913. Beginn 8^{00} vormittags. Kaninchen D. 1890 g. In 34′ 30 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 1,6 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,147 %
5′ nach „	0,345
1 Std. nach Injektion	0,298
3 „ 40′ „ „	0,107
11 „ „ „	0,157
24 „ „ „	0,154 { 0,137 / 0,170
35 „ „ „	0,068

Harn: In den ersten 12 Std. 0,2 g D. Anurie bis gegen Schluß der nächsten 24 Std., dann 0,11 g D. In den folgenden 15 Std. 0,49 g. Total 0,80 g = 26,6% der injizierten Menge.

Versuch VIII.

21. VII. 1913. Beginn 9^{20} vormittags. Kaninchen D. 1900 g. In 40′ 40 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 2,1 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,079 %
5′ nach „	0,281
35′ „ „	0,225
8 Std. nach Injektion	0,087
12 „ „ „	0,123

	Blutzuckergehalt
24 Std. nach Injektion	0,147 { 0,164 % / 0,129
36 „ „ „	0,058
48 „ „ „	0,058 keine Doppelbestimmung

Harn: In den ersten 12 Std. 0,65 g, in den zweiten 0,30 g. Total 0,95 g = 24% der injizierten Menge.

Versuch IX.

23. VII. 1913. Beginn 9^{58} vormittags. Kaninchen D. 1900 g. In 54′ 50 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 2,6 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,058 %
5′ nach „	0,258 { 0,243 / 0,271
30′ „ „	0,237
12 Std. nach Injektion	0,092 { 0,076 / 0,107
24 „ „ „	0,170 { 0,154 / 0,185
$34^1/_2$ „ „ „	0,069
48 „ „ „	0,100

Harn: In den ersten 13 Std. 0,08 g D., in den folgenden 11 Std. 0,07 g D. Total 0,15 g = 3% der injizierten Menge.

Versuch X.

25. VII. 1913. Beginn 6^{02} abends. Kaninchen D. 2057 g. In 100′ 100 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 4,8 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,100 %
10′ „ „	0,350
35′ „ „	0,320
2 Std. 40′ nach Injektion	0,055
12 „ „ „	0,112 { 0,098 / 0,125
3 Tage „ „	0,169
$4^1/_2$ „ „ „	0,081
$5^1/_2$ „ „ „	0,074

Harn: In den ersten 12 Std. 1,35 g D., in den zweiten 0,1 g, in den dritten 0,05 g. Pause von 36 Std. In den folgenden drei 12stündigen Perioden: 0,08, 0,76, 0,78 g. 12stündiges zweites zuckerfreies Intervall. In den folgenden 12 Std. 0,04 g D. Total 3,16 g = 31,6% der injizierten Menge.

Versuch XI.

31. VII. 1913. Beginn 9^{15} morgens. Kaninchen D. 2200 g. In 200′ 200 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 10 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,105 %
7′ nach „	0,410 { 0,384 / 0,436
30′ „ „	0,294
$9^1/_2$ Std. nach Injektion	0,099
$20^1/_2$ „ „ „	0,125

		Blutzuckergehalt
24 Std.	nach Injektion	0,146 %
3 Tage	„ „	0,061 { 0,043 / 0,078
4 „	„ „	0,058
5 „	„ „	0,064
6 „	„ „	0,124 { 0,143 / 0,104

Harn: Vor Versuch nicht vollständig zuckerfrei (0,04 g). Siehe Versuch X. In den ersten 10 Std. 4,44 g D. Pause von 38 Std. Hierauf in 8 Std. 0,1 g, in weiteren $18^1/_2$ Std. 0,5 g, in weiteren $11^1/_2$ Std. 1,66 g, in weiteren 8 Std. 0,07 g. In den folgenden $3^1/_2$ Tagen keine Glykosurie mehr. Total 6,81 g D. = 34% der injizierten Menge.

Versuch XII.

8. VIII. 1913. Beginn 3^{27} nachmittags. Kaninchen D. 2020 g. In 200′ 200 ccm 20 proz. D.-Lösg. = 20 g D. pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,065 %
$2^1/_2$ Std. n. Beg. d. Inj. = 14,5 g pro kg .	0,907[11])
2 Std. 50′ „ „ „ „ = 16,5 „ „ „ .	1,083
2′ nach beendigter Injektion	1,130
40′ „ „ „	1,140
post mortem	1,172

Harn: Schwach sauer, Naphthoresorcinprobe +++. 345 ccm mit 20,98 g D. = 52% der injizierten Menge.

Das Tier zeigt nach 100 ccm zeitweise leichte Zuckungen. Gegen Ende der Injektion schlürft es Wasser aus nasser Watte und trinkt nachher spontan, aber nur wenig. Es werden ihm ca. 30 ccm Wasser mit Schlundsonde zugeführt. Das Tier wird rasch schwächer, kann nicht mehr aufrechtliegen, fällt stets auf eine Seite, schließt die Augen. Künstliche Atmung belebt es. Eine Stunde nach Injektion lebt es noch, $2^1/_2$ Std. nach Injektion wird es tot, noch nicht kalt, im Käfig gefunden. Einmal nach beendigter Injektion wurde uriniert. Bei der Autopsie fand sich die Blase prall gefüllt. Die serösen Häute sahen trocken aus und fühlten sich klebrig an.

Versuch XIII.

6. VIII. 1913. 4^{20} abends. Kaninchen E. 2160 g. In 385′ 385 ccm 20 proz. D.-Lösg. = 35 g pro kg.

Vor der Injektion Blutzuckergehalt 0,09%,
6 Std. 50′ n. Beginn d. Inj. „ wie bei sämtlichen folgenden Proben so groß, daß die Bangsche Kupferlösung[12]) vollständig entfärbt wird. Er beträgt also im Minimum ca. 2%. Die letzte Probe wurde 35′ post mortem entnommen.

Harn: 625 ccm. 70,84 g Dextrose = 92% der injizierten Menge.

Nachdem das Tier 340 ccm D.-Lösg. injiziert bekommen hat, verfällt es in leichte, am Kopf beginnende, über den ganzen Körper sich ausbreitende klonische Zuckungen. Sie verlieren sich im weiteren Verlaufe der Injektion. Die Atemfrequenz bleibt stets die gleiche, jedoch wird die Atmung oberflächlich. 6 Std. 25′ nach Beginn der Injektion, 45′ nach Beginn der Zuckungen, tritt ruhig der Exitus ein. An den Organen ist eine gewisse Trockenheit auffällig.

Versuch XIV.

10. XII. 1913. Beginn 4^{20} abends. Kaninchen F. 1995 g. In 150′ 300 ccm 10 proz. D.-Lösg. = 15 g pro kg.

	Blutzuckergehalt
Vor der Injektion	0,16 %
15′ n. Beg. d. Inj. = 1,5 g D. pro kg . . .	0,37
30′ n. Inj. Beg. d = 3 g D. pro kg . . .	0,51
1 Std. n. Beg. d. Inj. = 6 g D. pro kg .	0,67
2 „ n. Beg. d. Inj. = 12 g D. pro kg .	0,68
$2^1/_2$ „ n. Beg. d. In-. = 15 g D. pro kg .	0,97
5′ nach beendigter Injektion	1,04
35′ „ „ „	0,89
1 Std. „ „ „	0,78
3 „ „ „ „	0,77
$^1/_2$ Tag „ „ „	0,147
1 „ „ „ „	0,119
2 „ „ „ „	0,07
3 „ „ „ „	0,05
4 „ „ „ „	0,068
5 „ „ „ „	0,116
6 „ „ „ „	0,174
7 „ „ „ „	0,101
8 „ „ „ „	0,078
9 „ „ „ „	0,103
10 „ „ „ „	0,163
11 „ „ „ „	0,112
12 „ „ „ „	0,144
13 „ „ „ „	0,157
14 „ „ „ „	0,130
15 „ „ „ „	0,136

Harn: Vor Versuch Tagesmenge 420 ccm. Während Injektion 300 ccm mit 11,7 g D. In den folgenden $1^1/_2$ Tagen 30 ccm, neutral bis schwach sauer, mit

Generaltabelle.

Versuchs-Nr. Tier. Gewicht	Dauer der Injektion	Eingeführte Dextrose		Im Körper verblieb. Dextrose		Ausgeschiedene Dextr.		Maximale Hyperglyk. %	Dauer der Hyperglykämie	Dauer der Glykosurie
		absolut g	pro kg	pro kg g	%	g	%			
1. A. 1270	5′	2,6	2,0	2,0	100	0	0	0,32	weniger als 48 Stunden	—
2. B. 1350	40′	1,4	1,0	1,0	100	0	0	0,28	ca. 24 St.	—
3. C. 1020	20′	1,0	1,0	1,0	100	0	0	0,142	mehr als 24, ca. 36 St.	—
4. C. 1010	40′	2,0	2,0	1,8	91,5	0,17	8,5	0,241	mindest. 16 St.	maxim. 16 St.
5. C. 1010	30′	3,0	3,0	0,3	11	2,68	89	0,204	mindest. 12 St.	7 St. ante exit.
6. D. 1620	20′	2,0	1,2	1,1	59	0,82	41	0,22	wenig. als 24 St.	mindest. 16 St.
7. D. 1890	34′	3,0	1,6	1,2	73,4	0,80	26,6	0,345	mindest. $24^1/_2$ St.	maxim. 51 St.
8. D. 1900	40′	4,0	2,1	1,6	76	0,95	24	0,281	mindest. 24 St.	24 St.
9. D. 1900	54′	5,0	2,6	2,5	97	0,15	3	0,258	mindest. 24 St.	24 St.
10. D. 2057	100′	10,0	4,8	3,3	68,4	3,16	31,6	0,35	3 Tage	6 Tg. m. Unterbr.
11. D. 2020	200′	20,0	10,0	6,5	66	6,81	34	0,41	1 Tag	4 Tg. m. Unterbr.
12. D. 2020	200′	40,0	20,0	9,4	48	20,98	52	1,141	bis zum Exitus	bis zum Exitus
13. E. 2160	385′	77,0	35,0	3,0	8	70,81	92	> 2	bis zum Exitus	bis zum Exitus
14. F. 1995	150′	30,0	15,0	7,0	46,9	15,93	53,1	1,04	13 Tage	8 Tg. m. Unterbr.

0,27 g. Am folgenden Tage kein Urin. An den folgenden 2 Tagen total 150 ccm mit 2,25 g D. Naphthoresorcinprobe bisher negativ. Am folgenden halben Tag 150 ccm mit 0,3 g D. Naphthoresorcinprobe +. An den folgenden Tagen 90 ccm ohne Zucker, Naphthoresorcinprobe +; 70 ccm mit 1,29 g D., 210 ccm mit 0,126 g D. Naphthoresorcinprobe zweimal negativ. In den folgenden 8 Tagen Tagesmengen über 200 ccm bis zu 635 ccm.

In den ersten Tagen geringe Bewegungs- und Freßlust. Gewicht am 22. XII. 1800 g. Am 27. XII. bei Abbruch des Versuches 1880 g; das Tier frißt doppelt soviel als im gleichen Raum gehaltene Normaltiere. Am 4. I. 1914 Gewicht 2225 g.

Ergebnis der Versuche.

Ich habe im ganzen bei 6 Tieren 14 Versuche ausgeführt. Von meinen Kaninchen fand sich zufällig eines, das bei der Autopsie schwere Leberveränderungen aufwies. Für den normalen Blutzuckergehalt erhielt ich bei unvorbehandelten Tieren Werte, welche etwas niedriger sind als diejenigen anderer Autoren. Ich fand folgende Zahlen:

Tiere	A 0,100%	D 0,067%	
	B 0,063	E 0,085	und
	C 0,063	0,098	

In der Literatur werden, je nach den Methoden, Blutzuckerwerte[13]) für Kaninchen angegeben, welche zwischen 0,07 und 0,16% schwanken; Bang schränkt die Variationsbreite auf 0,08—0,13% ein und schätzt den durchschnittlichen Blutzuckergehalt auf 0,1%. Eine Erklärung für meine tiefen Zahlen liegt vielleicht darin, daß die Kaninchen, mit Ausnahme von Tier F, während der heißesten Jahreszeit in einem sehr warmen Raume gehalten wurden. Der Blutzuckergehalt bei Warmblütern sinkt aber mit steigender Temperatur[14]). Dazu stimmt, daß das im Winter aus ungeheiztem Keller geholte Tier F einen erhöhten Blutzuckerwert von 0,16% aufwies. Einen Blutzuckerwert von 0,14% bezeichne ich mit Bang als Hyperglykämie.

Was die Wirkung der Injektionen auf den Organismus anbelangt, so zeigen die vorliegenden Versuche, daß 15 g Dextrose pro Kilogramm ohne weiteres vertragen werden. Eine Dosis von 20 g pro Kilogramm führte nach ca. 2 Stunden, eine solche von 35 g sofort zum Exitus. Dieses Resultat stimmt mit dem obenerwähnten von Arrous[1]) überein. Die von Arrous untersuchte Diurese konnte ich deutlich nur nach höchsten Dosen beobachten. Jedoch ist zu erwägen, daß Arrous eine konzentriertere Lösung viel rascher und unter höherem Druck injizierte; er untersuchte die Harnmenge in Intervallen von 5—10 Minuten, während ich ca. zwölfstündige Perioden gewählt hatte. Ferner war seine Zuckerlösung kochsalzartig (0,7%). Kochsalzlösung allein genügt aber, eine Diurese hervorzurufen, wie Schmid und Schlayer[15]) mit intravenösen Einspritzungen gezeigt haben. Eine intravenöse Zufuhr

von 15 g Glykose pro Kilogramm Tier ist eine enorme Menge. Man bedenke, daß der Körper 30—35% Trockensubstanz enthält! Es dürfte kaum ein anderer Stoff sein, der, ohne den Tod sofort hervorzurufen, bei einer solchen Dosis und Konzentration direkt ins Blut gebracht werden kann. In Übereinstimmung mit diesen Resultaten steht auch die Tatsache, daß per os bei Kaninchen sehr große Zuckermengen verabreicht werden können ohne auffallende Schädigungen des Organismus; Tomaselli[16]) fütterte 3—4 Wochen lang bis zu 40 g pro Kilogramm; nur bei ganz hohen Dosen trat hier und da Glykosurie auf. Diese Resultate lassen sich vielleicht auf den menschlichen Organismus übertragen. Es erscheint sehr wahrscheinlich, daß Traubenzucker injektionen zu den unschädlichsten Eingriffen gehören, welche in reichlichem Maße zu intravenöser Ernährung Anwendung finden könnten[17]). Die Todesursache derjenigen Tiere, welche eine größere Zuckermenge erhielten — 20 und 35 g pro Kilogramm — dürfte wohl zum größten Teil auf Wasserverlust[18]) beruhen; die beiden Tiere zeigten während der Injektion eine gewaltige Harnabsonderung (bis 625 ccm in 6 Stunden 25 Minuten). Bei der Autopsie war die Trockenheit der Gewebe auffällig.

Die Blutzuckerkurven geben einige interessante Resultate. In allen Versuchen trat sofort eine Hyperglykämie auf, ihr Maximum fand sich in 12 Fällen 5—10 Minuten nach beendigter Injektion. Ausnahmen von diesem Verhalten zeigten ein Versuch, der mit Exitus endigte (XII) und einer beim leberkranken Tiere (III) (siehe später). Allerdings weisen bei gleicher Zufuhr sowohl in den Versuchen Bangs, wie in den meinigen die maximalen Blutzuckerwerte erhebliche Schwankungen auf. Die erhaltenen Blutzuckerwerte nähern sich denjenigen von Bang; Bang erhielt z. B.[19]) nach 4 Minuten dauernder Injektion von 0,5 g pro Kilogramm in 10proz. Lösung 5 Minuten nach beendigter Injektion eine Hyperglykämie von 0,27% (präformierter Blutzucker 0,13%); bei einem anderen Kaninchen nach fast gleicher Injektion (0,5 g pro Kilogramm in 3 Minuten) eine Hyperglykämie von 0,16% (präformierter Blutzucker 0,09%); nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch beim gleichen Tier zeigt sich dieses Schwanken: Tier D erreicht mit 1,6 g Dextrose pro Kilogramm eine maximale Hyperglykämie von 0,345%, mit 2,6 g pro Kilogramm eine solche von 0,258% (Versuch VII und IX). Die Rolle, welche die Injektionsdauer bei der erreichten maximalen Hyperglykämie spielen könnte, habe ich bei meinen Versuchen möglichst ausgeschaltet. Bei großen Dosen nimmt die maximale Hyperglykämie mit Steigerung der injizierten Glykosemenge zu; bei mittleren und kleinen Dosen besteht kein fester Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren. Dieses Verhalten findet sich sowohl beim einzelnen Tiere, als auch in der Summe der Versuche:

Kaninchen D.

Versuchs-Nr.	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Eingeführte D. pro kg	1,2 g	1,6	2,1	2,6	4,8	10,0	20,0
Maximale Hyperglykämie	0,22%	0,34	0,28	0,25	0,35	0,41	1,14

Summe der Versuche.

Versuchs-Nr.	III	II	VI	VII	IV	I	VIII	IX	V	X	XI	XIV	XII	XIII
Eingeführte D. pro kg	1,0 g	1,0	1,2	1,6	2,0	2,0	2,1	2,6	3,0	4,8	10,0	15,0	20,0	35,0
Maximale Hyperglykämie	0,14%	0,28	0,22	0,34	0,24	0,32	0,28	0,25	0,20	0,35	0,41	1,04	1,14	>2,0

Bei gleichen Dosen zeigt das leberkranke Tier C bedeutend niedrigere Werte für die maximale Hyperglykämie, als die gesunden Tiere A und B.

Zufuhr 1 g D pro Kilogramm Tier C 0,14%, Tier B 0,28%.

Zufuhr 2 g D pro Kilogramm Tier C 0,24%, Tier A 0,32%.

Über den Verlauf der Blutzuckerkurve gibt Bang an, daß bei kontinuierlicher Injektion nur im Anfang eine Vermehrung des Blutzuckers stattfindet, dann aber trotz fortgesetzter Injektion der Blutzuckerwert so gut wie unverändert bleibt. Aus Versuch XII und XIV geht hervor, daß bei sehr großer Dosis die Hyperglykämie während und nach der Injektionszeit ansteigt; aber auch bei kleineren Dosen habe ich bei einem Tiere Resultate, welche den Erfahrungen Bangs widersprechen. Allerdings handelt es sich um das leberkranke Tier. Versuch III: In 20 Minuten 10 ccm 10 proz. Dextroselösung = 1 g pro Kilogramm; 5 Minuten nach beendigter Injektion 0,167% Blutzucker; nach 10 Minuten 0,18%. Der Zuckergehalt des Blutes war also hier noch im Steigen begriffen. Bei einem zweiten Versuch an demselben Tiere trat die gleiche Erscheinung wieder auf: In Versuch V wurde die maximale Hyperglykämie erst $^1/_2$ Stunde nach beendigter Injektion beobachtet. Eine Bestätigung dieser Resultate ergeben Untersuchungen aus der II. Münchener medizinischen Klinik; Thannhauser und Pfitzer[20]) stellten Versuche mit intravenösen Traubenzuckerinjektionen bei Normalen, Leberkranken, Diabetikern u. a. an: Eine Dosis, die beim Gesunden $^1/_2$ Stunde nach beendigter Injektion nicht mehr nachweisbar war, führte bei Leberkranken in 2 von 4 Fällen während der Injektion zu einem Anstieg der Hyperglykämie; diese, im Vergleich mit dem Normalen, verzögert erreichte maximale Hyperglykämie sank bei sämtlichen Leberkranken so langsam ab, daß noch nach 4—6 Stunden die Ausgangswerte nicht erreicht wurden. Bei schweren Diabetikern fand nach der Injektion überhaupt kein Absinken, sondern ein über mehrere Stunden sich erstreckendes langsames Ansteigen der Blutzuckerwerte statt.

Eine weitere Beobachtung, welche ich ausnahmslos machte, ist der wellenförmige Verlauf der Blutzuckerkurve: Hyperglykämie

gleich nach der Injektion, allmähliches Absinken, ev. bis zu hypoglykämischen Werten, Wiederanstieg meist bis zu einer zweiten Hyperglykämie. Eine gewisse Hypoglykämie nach der ersten Hyperglykämie haben Bang[21]) und Lépine[22]) registriert. Das zweite hyperglykämische Stadium finde ich nirgends erwähnt.

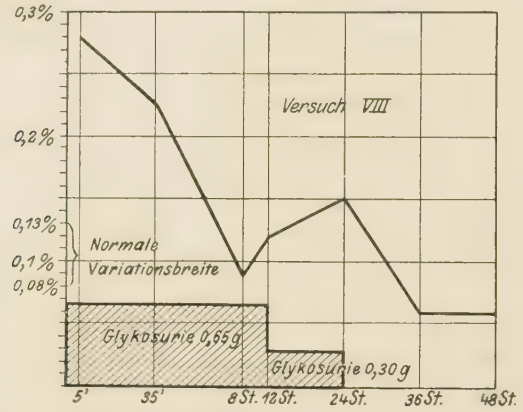


Fig. 1.

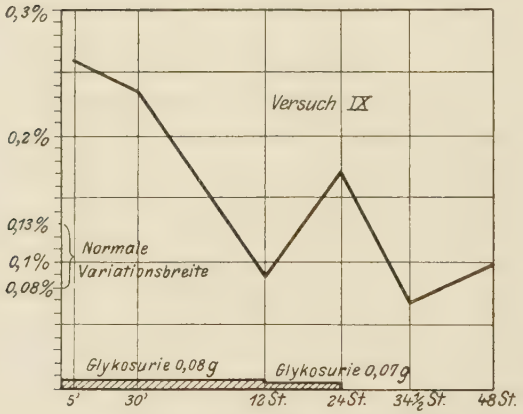


Fig. 2.

Zwischen maximaler Hyperglykämie, Dauer der Gesamthyperglykämie und den einzelnen Stadien der Blutzuckerkurve finde ich keinen festen Zusammenhang. Es gilt mit ziemlicher Einschränkung, daß, je höher die maximale Hyperglykämie ist, die Stadien desto weiter auseinanderliegen, und die Dauer der Gesamthyperglykämie desto länger ist; bei 0,25% maximaler Hyperglykämie ist ihre Dauer ca. 24 Stunden.

In seinen Versuchen über das Verhalten des Blutzuckers bei wiederholten Injektionen fand Lépine[23]), daß bei Hunden, die nach einer ersten Injektion ihren gewöhnlichen Blutzuckerwert wieder erreicht hatten, durch eine zweite gleiche Injektion am folgenden Tag eine bedeutend stärkere Hyperglykämie als das erstemal erzeugt wird:

	Blutzuckerwert
Vor Injektion von 1 g Glykose pro Hund	0,098%
1/4 Std. nach Injektion von 1 g Glykose pro kg . .	0,278
5/4 „ „ „ „ 1 „ „ „ „ . .	0,174
Am folgenden Tag vor zweiter gleicher Injektion .	0,11
„ 1/4 Std. nach gleicher Injektion .	0,29
„ 5/4 „ „ „ „ .	0,37

Diese Beobachtung von Lépine erscheint um so auffallender, als bei Darreichung per os eine zweite Zuckerzufuhr von geringerer Hyperglykämie gefolgt wird, als die erste[24]). Wartet man, wie bei den meisten meiner Versuche, bis das Tier seinen gewöhnlichen Blutzuckergehalt wieder erreicht hat, so tritt ceteris paribus nach der zweiten Injektion keine stärkere Hyperglykämie auf (Versuch I und VIII, VIII und IX). Besteht dagegen vor der Injektion ein erhöhter Blutzuckerwert als Folge einer früheren Einspritzung, so tritt eine höhere Hyperglykämie auf, als sonst zu erwarten wäre (Versuch VI und VII).

Zuckerausscheidung. Mit nur einer, sehr auffälligen Ausnahme — leberkrankes Tier — findet sich die stärkste Glykosurie nach der größten Injektion; bei mittleren und kleinen Dosen besteht kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren.

Eingeführte D. pro kg in g	1	1	1,2	1,6	2,0	2,0	2,1	2,6	3,0	4,8	10	20	35
Davon im Harn %	0	0	41	26,6	8,3	0	24	3	89	31,6	34	59	62

Beachtenswert ist der Unterschied zwischen Tier C (leberkrank) und D in ihrem Verhalten gegenüber wiederholten Injektionen: dort ein rapider Anstieg, hier ein Absinken der Glykosurie. Erst bei großen Dosen nimmt beim gesunden Tier die Ausscheidung mit der Zufuhr zu:

	Leberkrankes Tier			Gesundes Tier						
Eingeführte D. pro kg in g	1	2	3	1,2	1,6	2,1	2,6	4,8	10	20
Davon im Harn %	0	0,8	89	41	26	24	3	31,6	34	52

Lépines Beobachtung[25]), daß, je mehr Zucker eingeführt werde, desto mehr im Organismus verbleibe, bestätigte sich vollständig bei Tier D, mit 3 Ausnahmen in der Summe der Versuche.

Tier D	Eingeführt g pro kg	1,2	1,6	2,1	2,6	4,8	10	20
	Im Organismus g pro kg	1,1	1,2	1,6	2,5	3,3	6,5	9,4

Summe der Versuche.

Eingeführt g pro kg	1	1	1,2	1,6	2	2	2,1	2,6	3	4,8	10	20	35
Im Organismus g pro kg	1	1	1,1	1,2	1,8	2	1,6!	2,5	0,3!	3,3	6,5	9,4	3!

Einen auffallenden Befund, den ich in der Literatur nicht beobachtet habe, bietet Tier E (Versuch XIII): Bei Injektion von 35 g Dextrose pro Kilogramm noch während der Zufuhr, die etwas mehr als 6 Stunden dauerte, wurde fast die gesamte Zuckermenge im Harne ausgeschieden; am Schlusse der Injektion, nachdem rund 90% des Zuckers im Harne aufgetreten, fand sich noch eine Hyperglykämie von mindestens 2%. Hätte das Tier weitergelebt, so würde es zweifellos mehr Zucker ausgeschieden haben, als ihm zugeführt wurde. Ein ähnliches Verhalten zeigte das leberkranke Tier bei einer relativ niedrigen Zuckerzufuhr (3 g); davon schied es innerhalb 7 Stunden ante exitum 89% aus. Auch hier starb also das Tier in einem glykosurischen Stadium; der anfängliche Blutzuckerwert wurde nicht mehr erreicht; die Blutzuckerwerte blieben leicht erhöht (Blutzuckerwert vor Versuch III 0,063%; ante exitum 0,114%). Die Vermutung, daß die Lebererkrankung an der schlechten Assimilation des Zuckers Schuld war, ist naheliegend.

Eigentümlich ist die Art der Zuckerausscheidung, wie sie in Versuch X und XI zutage tritt: zwischen einer ersten und einer zweiten Ausscheidung ein zuckerfreies Intervall. Diese Erscheinung fand ich bisher nicht beobachtet. Ich wurde darauf erst durch Versuch V aufmerksam, wo zu Beginn keine Glykosurie auftrat, hingegen nach 48 Stunden eine enorme Zuckerausscheidung ante exitum. Der zweiten Glykosurie entspricht im Gegensatz zur ersten keine Hyperglykämie. Wie ja das Verhältnis zwischen Hyperglykämie und Glykosurie ein einigermaßen lockeres ist. Immerhin steigt beim gesunden Tier mit einer einzigen Ausnahme mit der maximalen Hyperglykämie die prozentuale Glykosurie an:

Tier D							
Maximale Hyperglykämie	0,258	0,281	0,345	0,35	0,41	0,22!	1,14
Prozentuale Glykosurie	3	24	26	31	34	41	52

und gilt mit zwei Ausnahmen, daß, je höher die maximale Hyperglykämie, desto länger die Dauer der Glykosurie:

Versuchs-Nr.	13	12	14	11	10	7	1	8	2	9	4	6	5	3
Maximale Hyperglykämie mind. 2%	1,14	1,04	0,41	0,35	0,345	0,32	0,281	0,28	0,258	0,241	0,22	0,204	0,142	
Dauer der Glykosurie	ad †	ad †	13 Tg.	4 Tg.	6 Tg.	max. 51 St.	mind. 40 St.	24 St.	24 St.	24 St.	max. 16 St.	mind. 16 St.	erst n. 48 St.	0

Jedenfalls läßt aber das Ansteigen der Blutzuckerwerte nicht auf ein gleichzeitiges Ansteigen der Glykosurie schließen. Auch bei Hypoglykämie kann Glykosurie bestehen.

In sämtlichen Versuchen zeigt sich, daß nur ein geringer Teil des injizierten Zuckers im Blute nachgewiesen werden kann. Aus meinen Zahlen läßt sich berechnen, daß im Blute 2,5—23% des eingeführten Zuckers vorhanden ist. Den Überlegungen Bangs[26]) folgend, lassen sich für das fast plötzliche Verschwinden des Zuckers aus dem Blute folgende Momente herbeiziehen:

1. Beträchtliches Ansteigen des Wassergehaltes des Blutes; dafür spricht die in den Versuchen von Arrous[1]) und Versuch XII und XIII von mir auftretende Diurese. Die Hämoglobinwerte sinken nach der Injektion (v. Brazol[27]), doch hat die Blutverdünnung keine große Bedeutung.

2. Diffusion des Zuckers aus dem Blute in die Lymphe. Nimmt man für die Lymphe gleiche Flüssigkeitsmenge und gleichen Zuckergehalt wie für das Blut an, so werden in Blut + Lymphe 5—46% des Zuckers aufgespeichert.

3. Glykosurie. In dreien meiner Fälle wurde gar kein Harnzucker nachgewiesen, in einem Fall bei Zufuhr von 5 g Glykose nur 0,15 g im Harne gefunden.

Das Maximum des im Körper zurückgebliebenen Zuckers wird in Versuch XII angetroffen, wo von 40 g Dextrose rund 19 g im Körper zurückbehalten werden. Bei diesem Tier betrug die maximale Hyperglykämie ca. 1%. Rechnet man also für Blut (zu 150 g angenommen) und Lymphe zusammen 3 g Zucker, so bleiben 16 g übrig, welche im Körper verschwunden sind.

Der im Körper verbleibende Zucker kann aufgespeichert oder verbrannt werden. Eine sofortige Verbrennung erscheint nicht wohl möglich. Für eine Aufspeicherung spricht der wellenförmige Verlauf der Blutzuckerkurve: Der Zucker, im Übermaß eingeführt, verschwindet nur vorübergehend aus dem Blute; die Depots werden mit Zucker oder seinen Umwandlungsprodukten beladen und geben später wieder Zucker an das Blut ab. Daß für die Aufspeicherung die Leber eine große Rolle spielt, scheint aus den Versuchen mit dem leberkranken Tier hervorzugehen; bei einer Gesamtzufuhr von 3 g behielt es bloß 11% des Zuckers im Körper. Mit dieser Zuckerabgabe aus den Depots läßt sich sowohl die zweite Hyperglykämie, als auch die zweite Glykosurie erklären. In welcher Form der Zucker aufgespeichert wird, läßt sich nach Versuchen wie den meinigen nicht beurteilen. Ein Teil wird jedenfalls als Glykogen in Leber und anderen Organen abgelagert. Ein anderer Teil kann als Zucker vorübergehend aufbewahrt werden (die Leber vermag mehr Zucker zu enthalten als das Blut), ein weiterer Teil als gebundener Zucker (Sucre virtuel von Lépine). Der Rest dürfte in kürzester Zeit in Fett umgewandelt werden; dafür sprechen Respirationsversuche an Menschen von Johansson[28]) und Gigon[29]). Diese beiden Autoren fanden nach Darreichung von 50—100 g Dextrose per os schon in der ersten Stunde eine sehr starke Steigerung der CO_2-Ausscheidung. Ist bei Zufuhr per os die Wirkung auf den Gaswechsel so prompt, so darf angenommen werden, daß bei direkter Überführung des Traubenzuckers ins Blut diese Erscheinung sofort auftreten kann. Daß dabei totale Verbrennung der zugeführten Substanz nicht stattfindet, zeigen die Ergebnisse von Gigon.

Die vorliegenden Untersuchungen zusammenfassend, kann ich mich etwa folgendermaßen ausdrücken: Ein Diabetes ließ sich durch wiederholte Injektionen nicht erzielen; immerhin zeigte sich in zwei Versuchen (V und XIII) die Tendenz, mehr Zucker auszuscheiden, als zugeführt worden war.

Schlußsätze.

I. Kaninchen vertragen intravenös in 10proz. wässeriger Lösung eine Dosis von 15 g Traubenzucker pro Kilogramm, ohne pathologische Erscheinungen zu zeigen. Dosen von 20 und mehr Gramm pro Kilogramm rufen den Tod des Tieres herbei.

II. Nach intravenöser Injektion von Traubenzucker tritt in wenigen Minuten eine maximale Hyperglykämie ein; sie klingt in den folgenden Stunden allmählich ab; es werden manchmal hypoglykämische Werte beobachtet. **Regelmäßig tritt ein zweites Ansteigen und Absinken der Blutzuckerkurve ein,** wobei auch auf der Höhe dieser zweiten Schwankung meist hyperglykämische Werte erreicht werden.

III. Bei Injektion von 20 und 35 g Traubenzucker pro Kilogramm Tier (letale Dosen) werden Blutzuckerwerte erhalten, welche im ersten Falle über 1%, im zweiten über 2% betrugen.

IV. Wie bei der Hyperglykämie, beobachtet man **bei der Glykosurie einen wellenförmigen Verlauf.** Zwei Glykosurieperioden werden von einem aglykosurischen Intervall getrennt.

V. Ein Diabetes ließ sich durch wiederholte Injektionen nicht erzeugen.

Zum Schluß danke ich meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Egger, bestens für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse und für die freundliche Überlassung des Versuchsmaterials. Es ist mir ferner eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. Gigon meinen herzlichsten Dank auszusprechen für die Anregung zu den vorstehenden Untersuchungen und für die unermüdliche Unterstützung, die er meiner Arbeit angedeihen ließ.

Literaturverzeichnis.

1. Arrous, J., Thèse de Montpellier 1900, p. 25.
2. Süßenguth, L., Verhalten und Wirkung des dem Tierkörper einverleibten Traubenzuckers und seine Beziehungen zur Glykogenbildung. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 28, S. 1312.
3. Lépine, Le diabète sucré. 1909.
4. Cl. Bernard, Vorlesungen über den Diabetes. Deutsch von C. Posner. 1878, S. 245.
5. Lépine, l. c. S. 240.
6. Bang, J., Der Blutzucker. 1913. Bergmann.

7. Lépine, l. c. S. 200.
8. u. 9. Bang, l. c. S. 30 u. S. 50, 52.
10. Biochem. Zeitschr. **49**, 5. 1913.
11. Bestimmung nach Bang, Der Blutzucker, S. 29.
12. Bang, l. c. S. 24.
13. Bang, l. c. S. 17, 28, 30.
14. Embden, Lüthge, Liefmann, Lépine, Bang nach Bang, l. c. S. 50.
15. Schmid u. Schlayer, Über nephritische Ödeme. Deutsch. Archiv f. klin. Med. **104**, 56. 1911.
16. Pathologica **5**, No. 110, p. 317—319. zit. nach Centralbl. f. inn. Med. **7**, 36. 1913.
17. Lilienfeld, Versuche über intravenöse Ernährung. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therap. **2**, 209. 1898.
18. Poulsson, Lehrb. d. Pharmakol. 1909, S. 355.
19. Bang, l. c. S. 74.
20. Thannhauser u. Pfitzer, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39, S. 2155.
21. Bang, l. c. S. 74.
22 u. 23. Lépine, l. c. p. 244 u. p. 200.
24. Bang, l. c. S. 59.
25. Lépine, l. c. S. 238.
26. Bang, l. c. S. 76.
27. Du Bois-Reymonds Archiv 1884, zit. nach Bang.
28. Johansson, Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel. Skand. Archiv f. Physiol. **21**, 1908; zit. nach
29. Gigon, Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel und Energieumsatz. Archiv f. d. ges. Physiol. **131**. 1911.